N° 25. **Karl Theiler,** Zürich. — Die Entwicklung der Zwischenwirbelscheiben bei der Short-Danforth-Maus. (Mit 4 Textabbildungen)

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Zürich.

Die Entwicklungsphysiologie der Zwischenwirbelscheiben ist noch wenig erforscht. Ihre Kenntnis wäre für das Verständnis abnormer Vorgänge sehr wertvoll, besonders weil heute die meisten Forscher zur Ansicht neigen, dass Bandscheibenmissbildungen sehr oft Fehlbildungen der Wirbelkörper verursachen. Die Causalitätskette lässt sich noch weiter zurückverfolgen, wenn man untersucht, wie die Missbildungen der Bandscheiben zustande kommen.



Abb. 1.
Mäuseembryo *Sd* 2, 14. Gestationstag. Der Schwanz ist fadenförmig verdünnt und verkürzt. Vergr. 4 mal.

Die Zwischenwirbelscheibe der Säugetiere besteht aus einem zentralen Gallertkern und einem Faserring. Der Anulus fibrosus wird schon sehr früh angelegt, wenn noch kein eigentlicher Gallertkern existiert, sondern erst ein sog. „Chordasegment", Töndury vermutete nun, dass die Sprengkraft des Chordasegmentes die Differenzierung des Anulus fibrosus beeinflusst. Diese Frage ist experimentell sehr schwierig zu prüfen. Die operative Entfernung eines Chordastückes, wie sie bei Amphibien vorgenommen worden ist (Theiler), kommt bei Säugetieren nicht in Betracht. Man kann dagegen genbedingte Chordaschädigungen untersuchen, wie sie stets bei den „Kurzschwanzmäusen" anzutreffen sind.

Man kennt heute zahlreiche Erbfaktoren, welche bei Mäusen Stummelschwänzigkeit bedingen. Für unsere Frage erwies sich die Short Danforth-Maus am geeignetsten. Der Faktor *Sd* bewirkt bei Heterozygoten (*Sd*/+) Kurzschwän-

zigkeit und Nierenmissbildungen verschiedenen Grades. Die Homozygoten (*Sd*/*Sd*) sterben spätestens 24 Stunden nach der Geburt an den urogenitalen Fehlbildungen.

Die heterozygote Maus entwickelt sich nach den Angaben von S. Gluecksohn-Schoenheimer bis zum 10. Embryonaltag ganz ungestört. Mit 10½ Tagen erscheinen in den caudalsten Somiten Zellpyknosen und ihre Begrenzung wird unregelmässig. Im Anschluss an diese abnormen Vorgänge in der Schwanzregion degeneriert die gesamte Chorda. Bei den homozygoten Embryonen setzen diese Vorgänge ganz wenig früher ein, führen aber zu stärker ausgeprägten Fehlbildungen.

Für unsere Untersuchungen ist es besonders wichtig, dass der vordere Rumpfabschnitt nicht direkt gestört zu werden scheint. Die Chordareduktion findet also in der cranialen Region innerhalb eines ganz intakten Wirbelsäulenblastems statt. Sie stellt ein Naturexperiment dar, wie es in dieser Präzision nicht nachgeahmt werden kann.

Untersuchungsbefunde.

4 heterozygote Embryonen vom 14. Tag und 4 neugeborene Homozygote wurden in vollständige Schnittserien zerlegt [1]. Nachstehend seien als vorläufige Mitteilung einige Ergebnisse beschrieben.

1. *Sd* — Mäuse vom 14. Embryonaltag.

In diesem Stadium hat normalerweise die Faserdifferenzierung in den Bandscheibenanlagen eben eingesetzt. Auch die Knorpelbildung hat erst begonnen (Ephrussi). Die Chorde besitzt schon segmentale Auftreibungen, die „Chordasegmente“.

Die Chorde der *Sd* — Mäuse scheint auf den ersten Blick nur bruchstückweise erhalten zu sein. Die serienmässige Rekonstruktion ergibt aber, dass nur im Halsgebiet grössere Teile vollständig fehlen, während die Chordasegmente weiter caudalwärts fast vollständig vorhanden sind. Sie bestehen aus einem Zellverband, welcher fast das Aussehen eines Syncytiums besitzt, indem eine Abgrenzung durch Zellmembranen gewöhnlich fehlt. Das Protoplasma enthält oft kleinere oder grössere

[1] Die Tiere wurden uns in entgegenkommender Weise von Frau Dr. Gluecksohn (Columbia-Universität, N. Y.) zur Verfügung gestellt, wofür wir unsern besten Dank aussprechen.

Vakuolen. Die Zellen sehen im übrigen den umliegenden Knorpelzellen recht ähnlich. Jedenfalls handelt es sich nicht um die druckelastischen, von einer Membran umschlossenen Kugeln, als welche die Chordazellen geschildert werden (Schaffer). Die histologische Differenzierung ist offenbar erheblich gehemmt. Sehr oft erscheinen die Kerne sogar pyknotisch. Im Wirbelkörperbereich enthält die Chorda nur noch wenige, schattenhafte Kerne, während die Chordascheide bei Azanfärbung als blaues Band deutlich hervortritt.

Am caudalem Ende wird der Verlauf der Chorda unregelmässig.



Abb. 2 und 3.

Sagittalschnitt durch den letzten Brustwirbel, 13½—14 Tage. Links gesunde Maus, rechts Short-Danforth — Embryo *Sd* 4. Die Chorda ist in Reduktion begriffen, die Faserbildung beeinträchtigt. Vergr. 120 mal.

Bei *Sd* 2 biegt sie z. B. im 25. Wirbel scharf nach ventral um; im 27. Wirbel weicht sie wiederum hakenförmig nach ventral ab, um in 2 kurzen, deformierten Rudimenten zu enden. Eine derartige Fortsatzbildung wird auch beim Menschen regelmässig dort beobachtet, wo die Wirbelsäule sekundär rückgebildet wird (Steissbein, Schwanzanlage).

Die Bandscheiben differenzieren im mittleren und unteren Abschnitt der Wirbelsäule bereits erkennbare Faserringe aus, wenn auch nicht so deutlich, wie bei der normalen Maus (Abb. 2, 3). Dagegen fehlen sie im Halsgebiet; nur ventral sind sie jeweils angedeutet, in Anlehnung an das vordere Längsband.

2. Neugeborene Mäuse.

Die verknöchernde Wirbelsäule zeigt nun die gleichen Veränderungen,

aber in direkter Weiterführung. Von der Chorda findet man im Brust — Lendengebiet noch einige rudimentäre Segmente, oft aber überhaupt keine Spuren mehr.

Die Bandscheiben sind im Halsgebiet durch eine Platte aus hyalinem Knorpel ersetzt. Im Brust — Lendenabschnitt trifft man stets Faserringe an, die aber in der Differenzierung etwas zurückgeblieben sind: Gallertkerne fehlen vollständig.

Als interessanter Nebenbefund ist eine Hypoplasie und Luxation des Dens epistrophei zu erwähnen, die in 3 von 4 Fällen gefunden wurde. Sie steht offenbar mit der frühzeitigen Rückbildung der Chorda ebenfalls in Zusammenhang.

Auswertung der Befunde.

Die Faserringe der Zwischenwirbelscheiben sind eindeutig im H a l s - g e b i e t am stärksten beeinträchtigt. Man kann diese Tatsache mit 2 Erscheinungen in Beziehung setzen:

1. Die Chorda wird in dieser Region besonders früh zurückgebildet.

2. Die Faserringe entwickeln sich in jedem Fall zuerst in der Gegend der Brust/Lendengrenze. Die Differenzierung schreitet dann nach cranial und caudal fort.

Die ohnehin spät einsetzende Faserdifferenzierung trifft also in der Halsregion mit einer besonders frühzeitigen Reduktion der Chorda zusammen.

Ueberblickt man die Befunde, dann ergibt sich, dass die Differenzierung des Faserringes durch das Vorhandensein eines Gallertkernes begünstigt wird. Man kann sogar vermuten, dass sie

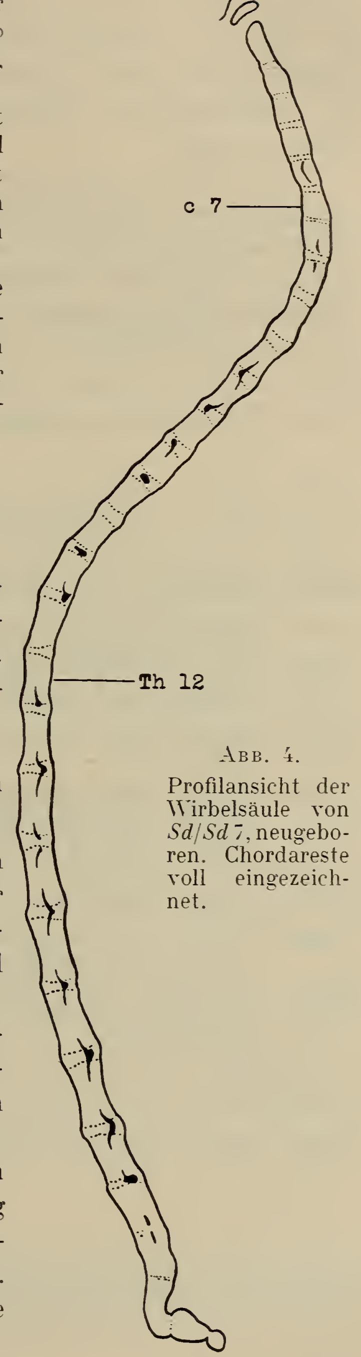


Abb. 4.

Profilansicht der Wirbelsäule von *Sd/Sd* 7, neugeboren. Chordareste voll eingezeichnet.

überhaupt schon an das Bestehen eines Chordasegmentes gebunden ist. Da in der Brust/Lendengegend bis zum Beginn der Faserdifferenzierung noch Chordasegmente nachzuweisen sind, könnte die Ausbildung von Faserringen vielleicht durch diesen Befund erklärt werden.

Auch auf die Genese der angeborenen Densluxation, die im Rahmen dieser Mitteilung nicht näher besprochen werden kann, wirft die vergleichende Teratologie einiges Licht. Dieser Forschungszweig wird in Zukunft noch mehr zur Untersuchung von Missbildungen herangezogen werden müssen. Aus den pathologisch-anatomischen Befunden am Menschen allein wird man dagegen, wie G. B. Gruber einst erwähnte, niemals einen tieferen Einblick in das Fehlbildungsgeschehen erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

1910. Schaffer, J. *Die Rückensaite der Säugetiere nach der Geburt nebst Bemerkungen über den Bau und die Verknöcherung der Wirbel.* Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Abt. 3, 119.

1935. Ephrussi, B. *The behavior in vitro of tissues from lethal embryos.* J. Exp. Zool. *70*, 197.

1937. Gruber, G. B., zit. nach Hartmann, K. Fortschr. Rö. Str. *55*, 331.

1943. Gluecksohn-Schoenheimer, S. *The morphological manifestations of a dominant mutation in mice affecting tail and urogenital system.* Genetics *28*, 341.

1945. —— *The embryonic development of mutants of the Sd — strain in mice.* Genetics *30*, 29.

1949. Töndury, G. *Die Bedeutung der Chorda dorsalis für die Entwicklung der Wirbelsäule.* Arch. Jul. Klaus— Stiftg. *24*, 237.

1950. Theiler, K. *Die Auswirkung von partiellen Chordadefekten bei Triton alpestris*, Roux'Archiv für Entw. Mechan. *144*, 476.